(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 3620813 A1**

(51) Int. Cl. 4:
C 07 D 277/82
A 61 K 31/425

(21) Aktenzeichen: P 36 20 813.2
(22) Anmeldetag: 21. 6. 86
(43) Offenlegungstag: 23. 12. 87

Beim Deutschen Patentamt

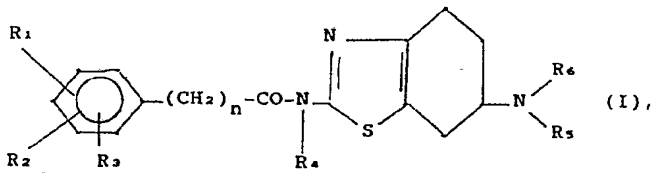
DE 3620813 A1

(71) Anmelder:
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

(72) Erfinder:
Schneider, Claus, Dipl.-Chem. Dr.; Merz, Herbert, Dipl.-Chem. Dr.; Sobotta, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 6507 Ingelheim, DE; Bauer, Rudolf, Dr., 6200 Wiesbaden, DE; Mierau, Joachim, Dr., 6500 Mainz, DE; Schingnitz, Günter, Dr., 6550 Bad Kreuznach, DE

(54) **Neue Tetrahydro-benzothiazole, ihre Herstellung und Verwendung**

Verbindungen der Formel



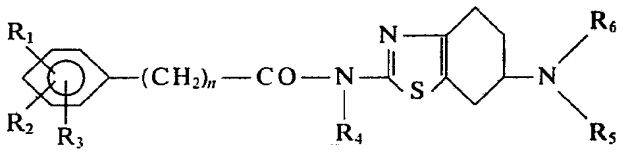
(I),

(die Substituenten sind in der Beschreibung definiert) können nach üblichen Methoden erhalten werden. Die neuen Verbindungen eignen sich als Wirkstoffe für Arzneimittel.

DE 3620813 A1

Patentansprüche

1. Tetrahydro-benzothiazole der Formel



(I)

in der
n für 1, 2 oder 3 steht,
R_1 H, F, Cl, Br, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, OH, CF_3
R_2 H, Cl, Ch_3, OCH_3, OC_2H_5, OH,
R_3 H, NH_2,
R_4 H, CH_3, C_2H_5,
R_5 und R_6 H, C_1—C_4-Alkyl, phenylsubstituiertes C_1—C_3-Alkyl, Allyl, Propargyl,
bedeuten, und ihre Säureadditionssalze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
R_1 für H, OCH_3, OH, Cl, Br, CH_3 oder C_2H_5,
R_2 für H, OCH_3 oder Cl,
R_3 für H oder NH_2,
R_4 für H oder CH_3.
R_5 für H, C_1—C_3-Alkyl, Allyl oder Phenethyl,
R_6 für H, C_1—C_3-Alkyl oder Allyl steht und *n* die obige Bedeutung hat.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
R_1 für OCH_3 oder OH,
R_2, R_3 und R_4 für H,
R_5 und R_6 für H oder C_1—C_3-Alkyl stehen und
n die obige Bedeutung hat.

4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin *n* 2 oder 3 bedeutet.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin *n* 2 bedeutet.

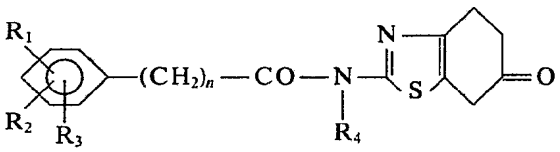
6. 2-(4-Methoxyphenylpropionyl)amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol als Racemat oder in Form des wirksamen Enentiomeren, jeweils als freie Base oder in Form der Säureadditionssalze.

7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, neben üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 bei der Behandlung der Parkinsonschen Krankheit bzw. des Parkinsonismus, bei der Behandlung der Schizophrenie und zur Prolactinhemmung.

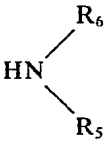
9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruche 1 bis 6 nach an sich bekannten Methoden, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel



(III)

mit einer Verbindung der Formel



(IV)

unter den Bedingungen der reduktiven Aminierung umsetzt
oder daß man
b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I mit phenolischer OH-Gruppe eine entsprechende Verbindung mit einer Ethergruppe einer Etherspaltung unterwirft
oder daß man
c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen die beiden Reste R_5 und R_6 nicht Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der Formel I mit R_6 gleich Wasserstoff mit einer zur Einführung des Restes R'_6 (R'_6 gleich R_6, ausgenommen Wasserstoff) geeigneten Verbindung

$x-R'_6$ (V)

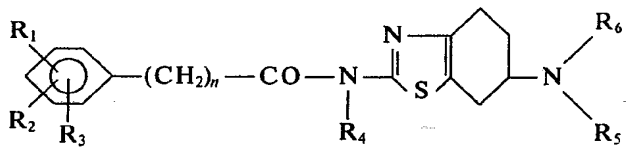
umsetzt, worin R'_6 die oben angegebene Bedeutung hat und x eine unter Einführung der Gruppe R'_6 in die Aminogruppe abspaltbare Gruppe bedeutet,

und daß man gewünschtenfalls die erhaltenen Racemate in die Enantiomeren auftrennt und/oder erhaltene Basen in Säureadditionssalze, erhaltene Säureadditionssalze in die freien Basen oder in Salze anderer Säuren überführt.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Tetrahydro-benzothiazolderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneistoffe in üblichen Zubereitungen.

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel



(I)

in der
n für 1, 2 oder 3 steht,
R_1 H, F, Cl, Br, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, OH, CF_3
R_2 H, Cl, CH_3, OCH_3, OC_2H_5, OH,
R_3 H, NH_2,
R_4 H, CH_3, C_2H_5,
R_5 und R_6 H, C_1-C_4-Alkyl, phenylsubstituiertes C_1-C_3-Alkyl, Allyl, Propargyl,
bedeuten, und ihre Säureadditionssalze als Arzneistoffe verwendbar sind.

Im Rahmen der obigen Definitionen können R_1 bis R_6 gleich oder verschieden sein und verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffreste enthalten bzw. darstellen.

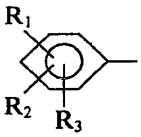
Bevorzugt steht R_1 für H, OCH_3, OH, Cl, Br, CH_3 oder C_2H_5, R_2 für H, OCH_3 oder Cl, R_4 für H oder CH_3, R_5 für H, C_1-C_3-Alkyl, Allyl oder Phenethyl, R_6 für H, C_1-C_3-Alkyl oder Allyl.

Besonders hervorzuheben sind diejenigen Verbindungen, in denen R_1 OCH_3 oder OH, R_2, R_3 und R_4 H, R_5 und R_6 H oder C_1-C_3-Alkyl bedeuten.

Der Index *n* steht bevorzugt für 2 oder 3, vor allem für 2.

Falls mindestens einer der Reste R_1 bis R_4 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, so ist bevorzugt die 4-Stellung substituiert, während ein gegebenenfalls vorhandener weiterer Substituent sich vorzugsweise in 3-Stellung befindet.

Typische Reste der Formel



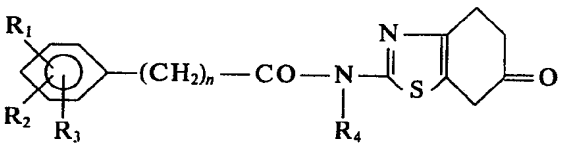
(II)

sind z. B. 4-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 3,5-Dichlor-4-aminophenyl.

Die neuen Verbindungen können als Racemate oder reine Enantiomere, aber auch als Gemische der Enantiomeren in beliebigen Verhältnissen vorliegen. Im allgemeinen ist eines der Enantiomeren eines Racemats stärker wirksam als das andere.

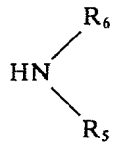
Die Herstellung der neuen Verbindungen kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen:

1. Reduktive Aminierung einer Verbindung der Formel



(III)

in der *n* und R_1 bis R_4 die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

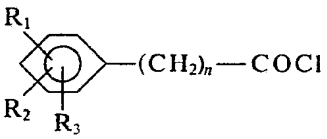


(IV)

in der R_5 und R_6 die obige Bedeutung haben und einem Reduktionsmittel.
Als Reduktionsmittel können Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren, z. B. Raney-Nickel, Platin, Palladium, oder komplexe Hydride, z. B. Natriumborhydrid, verwendet werden. Als Reaktionsmedium eignen sich unter den Reaktionsbedingungen inerte polare organische Lösungsmittel, z. B. niedere aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt unter leichter Kühlung (z. B. wenn $NaBH_4$ als Reduktionsmittel verwendet wird), bei Verwendung von Wasserstoff/Katalysator gegebenenfalls unter Erwärmen und unter Druck.
2. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, die eine phenolische OH-Gruppe enthalten, kann auch ein entsprechender Ether, z. B. der Methylether, einer üblichen Etherspaltung, beispielsweise mit Borbromid, unterworfen werden. Als Lösungsmittel eignen sich z. B. halogenierte Kohlenwasserstoffe, etwa Methylenchlorid oder Ethylenchlorid. Die Umsetzung wird zweckmäßig bei Raumtemperatur ausgeführt.
3. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen die beiden Reste R_5 und R_6 nicht Wasserstoff bedeuten, kann eine entsprechende Verbindung, in der R_6 Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der Formel

$$x-R'_6 \qquad (V)$$

umgesetzt werden, in der R'_6 dieselbe Bedeutung wie R_6 hat, ausgenommen Wasserstoff, und x eine unter Einführung von R'_6 in die Aminogruppe abspaltbare Gruppe darstellt, z. B. ein Halogenatom.
Soweit die Ausgangsstoffe nicht bekannt sind, können sie nach üblichen Methoden hergestellt werden. Verbindungen der Formel III beispielsweise lassen sich durch Umsetzung von Säurechloriden der Formel



(VI)

worin n, R_1, R_2 und R_3 die obige Bedeutung haben, mit 6-Oxo-2-aminotetrahydrobenzothiazol in der Wärme, vorzugsweise in Gegenwart eines tertiären aliphatischen Amins wie Triethylamin, in einem inerten organischen Lösungsmittel, herstellen.

Endprodukte der Formel I, die zunächst als Basen erhalten werden, können in üblicher Weise in Säureadditionssalze, zunächst erhaltene Säureadditionssalze in Basen oder Salze anderer Säuren umgewandelt werden.
Als Säuren eignen sich alle anorganischen oder organischen Säuren, die mit den erfindungsgemäßen Basen hinreichend stabile Salze ergeben.
Für die unmittelbare Anwendung als Arzneistoff dienen die Salze physiologisch gut verträglicher Säuren, z. B. die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Methansulfonate, Succinate, Fumarate, Maleinate, Citrate, Formiate.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten ein chirales Zentrum und fallen daher im allgemeinen als Racemate an, die dann gewünschtenfalls mit üblichen optisch aktiven Säuren in die Enantiomeren aufgetrennt werden können, z. B. mit Weinsäure, O,O-Dibenzoylweinsäure, Camphersulfonsäure, α-Methoxyphenylessigsäure.
Wird, z. B. in Verfahren 2 oder 3, ein optisch aktives Ausgangsprodukt eingesetzt, können die Enantiomeren auch unmittelbar erhalten werden.
Die neuen Verbindungen sind als Arzneistoffe, insbesondere zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit bzw. des Parkinsonismus geeignet. Sie können ferner zur Prolactinhemmung und zur Behandlung der Schizophrenie verwendet werden.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein besonders günstiges Wirkungsprofil. Hervorzuheben ist, daß

- die Wirkung lange anhält (bis ca. 20 Stunden),
- im therapeutischen Dosisbereich keine Emesis auftritt und
- keine adrenerge Wirkung zu beobachten ist.

Verbindungen mit einem derartigen Wirkungsprofil sind bisher nicht beschrieben worden.
Der Wirkungsnachweis kann am Affen erfolgen (MPTP-Modell).

Bestimmung der Anti-Parkinsonismus- bzw. der Anti-Parkinson-Wirkung

Die Entdeckung des Neurotoxins 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (MPTP) (Langston et al., Science 219, 979 (1983)) hat ein Tiermodell für die Parkinsonsche Erkrankung zur Verfügung gestellt.
Das durch MPTP beim Menschen und beim Affen ausgelöste, irreversible, neurologische Krankheitsbild ähnelt in seiner klinischen, phathologischen, biochemischen und pharmakologischen Ausprägung weitgehend

der idiopathischen Parkinsonschen Erkrankung (Markey et al., Nature 311, 464 (1984)). Ursache dieser Übereinstimmung ist, daß MPTP selektiv jene kleine Gruppe dopaminerger Nervenzellen in der Substantia nigra des Gehirns zerstört, welche auch bei der natürlich auftretenden Parkinsonschen Erkrankung durch degenerative Prozesse zerstört werden. Es wird auch diskutiert, ob auch die Ursache der idiopathischen Parkinsonschen Erkrankung im Organismus entstehende MPTP oder eine ähnliche chemische Verbindung sei (Snyder, S. H., Nature 311, 514 (1984)). Möglicherweise bedingt durch den spezifischen Metabolismus des MPTP ist die klinische Ausprägung des MPTP-Parkinsonbildes bisher außer beim Menschen nur beim Affen nachweisbar.

Das an Rhesusaffen verwirklichte MPTP-Modell ist daher in hervorragendem Maße geeignet, die Wirkung von Anti-Parkinson-Medikamenten zu prüfen. Rhesusaffen wurde MPTP (3 Tage lang 1 × 0,15 mg/kg i. m. täglich 3 Tage Pause, 3 Tage lang 1 × 0,30—0,40 mg/kg täglich) appliziert; sie wiesen folgende Symptome auf: die Tiere waren akinetisch und nicht in der Lage, Wasser und Futter aufzunehmen. Sie zeigten eine typische gebeugte Haltung; gelegentlich traten kataleptische Zustände auf. Die Extremitäten wiesen eine Rigor auf, welcher bei passiver Bewegung von klonischen Krämpfen durchbrochen wurde. Willkürbewegungen des Rumpfes und der Extremitäten waren in der Regel durch stärkste, schmerzhafte Reize nicht auszulösen.

Nach der intramuskulären Gabe erfindungsgemäßer Verbindung treten im zeitlichen Abstand von einigen Minuten erste Willkürbewegungen auf, die von einer allmählichen, weitgehenden Normalisierung der Motorik gefolgt sind. Die Tiere sind dann in der Lage, Nahrung aufzunehmen. Sie erhalten sich innerhalb ihrer Käfige regelrecht, dies gilt auch hinsichtlich Vigilanz und artspezifischen Verhaltens. Als Restsymptomik wird gelegentlich vorübergehender, leichter Ruhetremor und Verringerung der groben Kraft registriert.

Die Wirkung der Verbindungen läßt z. T. erst nach etwa 20 Stunden nach, und die Tiere verfallen wieder in die oben beschriebene Parkinson-Symptomatik; eine erneute Applikation der Verbindung führt wieder zur Besserung bzw. weitgehender Aufhebung der klinisch pathologischen Erscheingung. Die vorteilhafte Wirkung der Verbindungen läßt sich somit reproduzieren.

Zur therapeutischen Anwendung der neuen Verbindungen werden übliche galenische Zubereitungen hergestellt, z. B. Tabletten, Dragées, Suppositorien, Pulver, Suspensionen, Lösungen.

Die Dosis pro Tag beträgt 0,1 bis 10 mg/kg, vorzugsweise 0,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht; sie wird in einer oder mehreren Einzeldosen verabreicht.

Beispiele für Arzneimittelzubereitungen gemäß der Erfindung (Angabe in Gewichtsteilen):

Dragées

5,0 Teile	Wirkstoff gemäß der Erfindung
33,5 Teile	Milchzucker
10,0 Teile	Maisstärke
1,0 Teile	Gelatine
0,5 Teile	Magnesiumstearat

Die pulverisierten Bestandteile Wirkstoff, Milchzucker und Maisstärke werden mit wäßriger Gelatinelösung granuliert und getrocknet. Das Granulat wird mit dem Magnesiumstearat vermischt und zu Dragéekernen von 50 mg Gewicht verpreßt und nach bekannten Methoden überzogen.

Suppositorien

10 Teile	Wirkstoff gemäß der Erfindung
1690 Teile	Zäpfchenmasse (z. B. Witepsol W 45)

Die feingepulverte Substanz wird mittels eines Homogenisators in der geschmolzenen, auf 40° C abgekühlten Zäpfchenmasse gleichmäßig verteilt. Aus der Mischung werden Zäpfchen mit einem Gewicht von 1,7 g geformt.

Die nachstehenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

2-(4-Methoxyphenylpropionyl)amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol

a) Herstellung des Racemats

15,1 g (0,09 Mol) 6-Oxo-2-amino-tetrahydrobenzothiazol und 20,5 g (0,1 Mol) 4-Methoxyphenylpropionsäurechlorid werden in 450 ml Tetrahydrofuran und 0,1 Mol Triethylamin 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, anschließend auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen kristallisiert beim Einengen 2-(4-Methoxyphenylpropionyl)amino-6-oxo-tetrahydrobenzothiazol (17,5 g) aus, das ohne weitere Reinigung, in Methanol gelöst, mit Propylamin im Autoklav reduktiv aminiert wird (Raney-Nickel, 5 bar, 60° C). Nach dem Absaugen des Katalysators wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand kristallisiert aus i-Propylether.

Ausbeute: 12,5 g (63% d. Th.)
Base: Fp. 105—106° C (aus Essigester umkristallisiert)
Dihydrochlorid: Fp. 259—261° C.

b) Trennung des Racemats

Zu einer Suspension des nach a) erhaltenen Produkts (9,3 g, 0,025 Mol) in 200 ml Wasser werden 3,75 g (0,025 Mol) L-(+)-Weinsäure [Aldrich: $[\alpha]_D^{20}$ +12° (c = 20 H_2O)] gegeben. Die Mischung wird 15 Minuten am Rückfluß zum Sieden erhitzt und filtriert. Die nach einem Tag ausgefallenen farblosen Kristalle werden abgesaugt. Dieses L-(+)-weinsaure Salz wird fünfmal aus 75 ml Wasser umkristallisiert. Durch weiteres Umkristallisieren ändert sich der Drehwert $[\alpha]_D^{20}$ −45,5° (c = 1, CH_3OH) der freigesetzten Base nicht mehr.

Aus dem reinen L-(+)-weinsauren Salz wird mit konz. Ammoniak die Base freigesetzt und mit Essigester extrahiert. Nach dem Waschen und Trocknen (Magnesiumsulfat) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Behandeln mit etherischer Salzsäure kristallisiert das Dihydrochlorid des (−)-Enantiomeren.

Ausbeute: 0,9 g, Fp. 261−262°C

$[\alpha]_D^{20}$ −41,1° (c = 1, CH_3OH)

Beispiel 2

2-(4-Hydroxyphenylpropionyl)amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol

9,6 g (0,026 Mol) der nach Beispiel 1 erhaltenen Verbindung werden in 300 ml Methylenchlorid gelöst und mit 90 ml Bortribromid bei 15°C 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht. Die organische Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert, getrocknet und eingeengt. Aus dem Rückstand wird mit ethanolischem Bromwasserstoff das Dihydrobromid der Titelverbindung erhalten.

Ausbeute: 4,95 g (49% d. Th.)

Fp. 228−229°C.

Weitere Beispiele

Nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	n	Fp (°C)
3	4-OCH_3	H	H	H	C_2H_5	H	2	224–225 (Fumarat)
4	4-OCH_3	H	H	H	CH_3	H	2	202–204 (Fumarat)
5	4-OH	H	H	H	C_2H_5	H	2	164–165 (Dihydrobromid)
6	4-OH	H	H	H	CH_3	H	2	239–240 (Base)
7	4-CH_3	H	H	H	n-C_3H_7	H	2	>260 (Fumarat)
8	2-OCH_3	H	H	H	n-C_3H_7	H	2	216–217 (Oxalat)
9	3-OCH_3	H	H	H	n-C_3H_7	H	2	
10	4-OCH_3	H	H	CH_3	n-C_3H_7	H	2	
11	4-OCH_3	H	H	H	n-C_3H_7	C_6H_5 \| C_2H_5	2	
12	4-OCH_3	H	H	H	n-C_3H_7	n-C_3H_7	2	
13	4-Cl	H	H	H	n-C_3H_7	H	2	
14	3-Cl	4-Cl	H	H	n-C_3H_7	H	2	
15	H	H	H	H	n-C_3H_7	H	2	>260 (Fumarat)
16	4-OH	H	H	H	CH_3	CH_3	2	259–260 (Dihydrobromid)
17	4-CF_3	H	H	H	n-C_3H_7	H	2	
18	4-OCH_3	H	H	H	CH_3	CH_3	2	>260 (Monohydrochlorid)
19	4-OCH_3	H	H	H	H	H	2	115–117 (Base)
20	4-OCH_3	3-OCH_3	H	H	n-C_3H_7	H	2	
21	4-C_2H_5	H	H	C_2H_5	$CH_2=CH$ \| CH_2	$CH_2=CH$ \| CH_2	2	
22	3-Cl	5-Cl	4-NH_2	H	n-C_3H_7	H	2	
23	4-CF_3	H	H	H	CH_3	C_2H_5	2	
24	2-F	4-OCH_3	H	H	i-C_3H_7	H	2	
25	4-OH	2-CH_3	H	H	n-C_4H_9	H	1	
26	4-OCH_3	H	H	H	n-C_3H_7	H	3	93–94 Dihydrochlorid
27	4-Br	H	H	CH_3	t-C_4H_9	H	2	
28	3-OH	H	H	H	i-C_3H_7	H	3	
29	4-OCH_3	H	H	H	n-C_3H_7	n-C_3H_7	3	
30	4-OC_2H_5	H	H	H	n-C_4H_9	H	2	

Nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	*n*	Fp (°C)
31	4-C_2H_5	H	H	H	n-C_4H_9	H	2	
32	4-C_2H_5	H	H	H	i-C_4H_9	H	3	
33	3-OC_2H_5	4-OC_2H_5	H	H	n-C_4H_9	H	3	
34	3-OH	5-OH	H	H	C_2H_5	CH_3	2	
35	4-OCH_3	H	H	H	n-C_4H_9	n-C_4H_9	2	
36	n-OCH_3	H	H	H	n-C_3H_7	H	1	167–168 Difumarat
37	3-OCH_3	4-OCH_3	H	H	C_2H_5	C_2H_5	3	